



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
ELÉCTRICA – CONTROL

IDENTIFICACIÓN DE UN MODELO SIMPLE DE MASA NEURONAL PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:

NAYBI ITZEL JIMÉNEZ PANTOJA

TUTOR PRINCIPAL

DR. YU TANG XU, UNAM

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2013

JURADO ASIGNADO:

Presidente: DR. ALVAREZ ICAZA LONGORÍA LUIS AGUSTÍN

Secretario: DR. ARTEAGA PÉREZ MARCO ANTONIO

Vocal: DR. TANG XU YU

1^{er.} Suplente: DR. FRIDMAN LEONID

2^{do.} Suplente: DR. GONZALEZ OLVERA MARCOS ANGEL

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: CIUDAD UNIVERSITARIA, UNAM

TUTOR DE TESIS:

DR. YU TANG XU

FIRMA

Resumen

Se tiene previsto que la enfermedad de Parkinson se convierta en un problema de salud pública por su característica de prevalencia. Por ello existen amplias investigaciones al respecto de su tratamiento, ya sea para mejorar la eficacia o encontrar nuevas alternativas. En el presente documento se estudia un modelo neuronal en relación a la estimulación cerebral profunda, tratamiento quirúrgico que trata los principales síntomas del padecimiento. Dicho procedimiento consiste en insertar dos electrodos en el cerebro medio conectados a un dispositivo que emite impulsos eléctricos. Aunque aún no se conoce el mecanismo real de la estimulación, es una alternativa efectiva para los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico. Los beneficios de tener un modelo que brinde información particular del paciente para la aplicación de la estimulación, incluyen la elección de los parámetros del impulso como son voltaje, duración y frecuencia. Se propone un método de identificación capaz de estimar parámetros lineales y no lineales en un modelo simple de masa neuronal.

Palabras clave: Identificación de parámetros no lineales, Enfermedad de Parkinson, Estimulación cerebral profunda.

Abstract

It is expected that Parkinson's disease will become a public health problem because of its prevalence. For this reason, there is abundant research about its treatment, either to improve its efficiency or to find alternatives. In this paper, we study a neural model related to deep brain stimulation, a surgical treatment for the main symptoms of the disease. This procedure requires two electrodes inserted in the midbrain connected to a device which emits electrical pulses. Although the actual mechanism of stimulation is still unknown, it is an effective alternative for patients not responding to drug treatment. The benefits of having a model that provides information about the patient include the selection of pulse parameters such as voltage, frequency and duration. We propose an identification method that is capable of estimate linear and nonlinear parameters in a simple model of neural mass.

Keywords: Non linear parameter identification, Parkinson's disease, Deep brain stimulation.

Standing on the shoulders of giants.

Te regalo una idea, el concepto más hermoso de complicidad.

Agradecimientos

Al Dr. Yu Tang, por darme la oportunidad de trabajar a su cargo siempre en un ambiente de respeto. Por la confianza depositada en mí repetidas veces, muchas gracias por su ayuda.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, que me proporcionó una nueva forma de ver la vida académica, darme nuevas oportunidades y una preparación inigualable.

A Joselo, Hugo, Abraham, Esteban, Paulina, Hazziel y los que me faltan, por estar aún cuando estamos lejos. Recibirme sin que el tiempo pase entre nosotros, recorrer tan diferentes caminos y forjar una amistad que trasciende el tiempo.

A Adriax y Yolo, por darme la fuerza de seguir creciendo, apoyarme en tiempos de duda y disfrutar juntas los triunfos que vamos alcanzando. Por soportar mis ausencias y disfrutar nuestra compañía. Las quiero Yoko y Toto.

A todos los integrantes del Coro, por regresarme a la paz al compartir sus risas y apapachos, por ser siempre un lugar de fuerza y cariño. Gracias por siempre compartir su voz conmigo.

A Lizzi, Arturo, Arturito y Nathali, por tener los brazos siempre abiertos y todos los regalos de alma que son invaluable. Por dejarme conocer su familia y compartir todas las experiencias que llevo en el corazón. Gracias por creer en mi y regalarme tanto amor, los quiero mucho.

A Luis Roberto, por toda tu entrega durante esta travesía. Por compartir tus sueños, tus consejos y tu cariño. Por aligerar el camino con tu presencia y hacer una diferencia, del alma: un abrazo.

A mi tía Sharon por tu constante presencia, complicidad y cariño a tu forma, por siempre estar a mi lado de lejos, de cerca y cuando es necesario. Por tu apoyo y afecto, te quiero mucho.

A mi hermano, por ser un compañero de vida, por regalarme el afecto que no puedo compartir con nadie más que contigo. Por todas las risas, enojos y vivencias que hemos tenido juntos. Por respetar nuestras diferencias y celebrar nuestros triunfos. Te quiero mucho.

Y a mis pilares, Mamá y Papá, gracias por regalarme un mundo lleno de oportunidades. Enseñarme a creer en mi y en los demás. Por regalarme su amor incondicional y siempre estar a mi lado. Si hoy he llegado donde estoy, es gracias a ustedes que me han mostrado que el mundo no tiene límites, regalarme la vida y dejarme disfrutarla. Gracias por respetar mis decisiones y acompañarme en cada paso que doy. Sin duda lo que soy y lo que venga es gracias a todo lo que han hecho por mi y no hay palabras suficientes para agradecerles. Los quiero mucho.

Financiamientos

CONACyT-Mexico, Proyecto 129800.

PAPIIT IN 116412.

Índice general

Índice general	I
Índice de figuras	III
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Tratamientos de la Enfermedad de Parkinson	3
1.3. Generalidades del Sistema Nervioso	6
1.3.1. Histología del tejido nervioso	7
1.3.2. Señales eléctricas en las neuronas	8
1.4. Contribuciones y organización de tesis	8
2. Estado del Arte	10
2.1. Modelado	13
2.2. Identificación de Sistemas No Lineales	16
3. Modelos de Sistemas Neuronales	20
3.1. Modelos de Dinámica Cerebral	21
3.2. Modelo de masa neuronal simple	23

3.3. Modelo de masa neuronal simple propuesto	25
4. Estimación de Parámetros	27
4.1. Cálculo de Señal Interna	28
4.2. Parametrización del modelo	29
4.3. Ley de Estimación PI	30
4.4. Análisis de Estabilidad y Convergencia	33
4.5. Resultados de Simulación	35
5. Conclusiones y Trabajo a Futuro	37
Bibliografía	40

Índice de figuras

1.1. Cerebro medio: 1. Ganglios Basales. 2. Sustancia Negra.	3
1.2. Estimulación Cerebral Profunda [4]	4
1.3. SNC: 1. Cerebro. 2. Médula Espinal. SNP: 3. Nervio Periférico	6
2.1. Modelo Wiener.	14
2.2. Modelo Hammerstein.	15
2.3. Modelo LNL.	15
3.1. Modelo de masa neuronal simple usado en [9].	24
3.2. Modelo de masa neuronal simple propuesto.	25
3.3. Respuesta del modelo propuesto (arriba) y espectro de amplitud de y (abajo).	26
4.1. Señal calculada w	29
4.2. Error de estimación (e)	36
4.3. Estimación de parámetros: las líneas punteadas muestran el valor real	36

Capítulo 1

Introducción

*Mientras el cerebro sea un misterio,
el universo continuará siendo un misterio.*

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

La Enfermedad de Parkinson (EP), conocida por su característico síntoma de temblor, es un padecimiento progresivo que afecta la capacidad motriz a través de la irreversible degeneración de las neuronas en los ganglios basales del cerebro. No tiene cura, sin embargo se ha estudiado la respuesta de los síntomas ante diversos fármacos y tratamientos quirúrgicos. Es una enfermedad cuyas causas no se conocen exactamente, pero sí se sabe que es una de las enfermedades neurodegenerativas más habituales en personas mayores, aunque también se puede desarrollar en adultos menores de 65 años.

1.1. Antecedentes

En estadísticas, según datos del INEGI, se encuentra entre las causas de mortalidad de adultos mayores de 65 años en México [1]. Se estima una prevalencia entre 40 a 50 casos

por cada 100,000 habitantes/año [2]. Ya que sus síntomas aparecen, usualmente, en edades entre los 50 y 60 años, se trata de un padecimiento crónico con un curso prolongado, por lo que la prevalencia es mucho mayor que incidencia.

En un estimado, siete a diez millones de personas viven con EP con un costo aproximado anual de tratamiento por persona de \$2,500 USD en fármacos y en caso de cirugía \$100,000 USD [3]. Se tiene considerado que en dos décadas se duplique el número de incidencias, lo que conlleva a un problema de salud pública a futuro.

La primera descripción de la EP se publicó en 1817 por James Parkinson, quien la explicó como parálisis agitante. Fue hasta finales del siglo XIX que Jean-Martin Charcot la denominó Enfermedad de Parkinson. Más tarde, en 1919, Konstantin Tretiakoff publicó la relación de la enfermedad con la sustancia negra. Y en 1950, Arvid Carlsson y O. Hornykewicz descubrieron la disminución de dopamina como síntoma de la enfermedad.

Los efectos están asociados a la muerte de las células productoras de dopamina en la sustancia negra de los ganglios basales del cerebro medio, Fig. 1.1. A causa de ello, se pierden los lazos de comunicación por los que corren los neurotransmisores de la dopamina. Al verse afectada, al menos el 60 % de las células productoras de dopamina, comienza una falta de la sustancia para las necesidades del organismo. Usualmente existe un equilibrio entre niveles de los neurotransmisores dopamina (que inhibe la actividad motora) y acetilcolina (que la estimula). Al existir la falta de dopamina, comienza una sobre excitación del movimiento.

Por otro lado, por el daño de los ganglios basales hay una falla en la función del mantenimiento de la postura del cuerpo y de las extremidades, como resultado se desarrollan los síntomas motores. Sus principales síntomas son los conocidos temblores, dificultad al

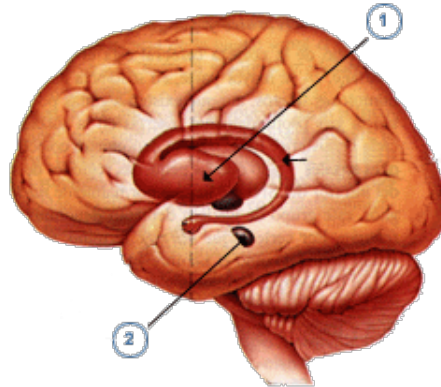


Figura 1.1: Cerebro medio: 1. Ganglios Basales. 2. Sustancia Negra.

realizar un movimiento, pérdida de capacidad de mantener la postura, entre muchos otros. Es una enfermedad idiopática (no parece tener causas definidas) o hereditaria y se considera degenerativa, por lo que no tiene cura. Sin embargo existen distintos tratamientos que han resultado efectivos pero no definitivos.

1.2. Tratamientos de la Enfermedad de Parkinson

El uso de fármacos en las primeras etapas de la enfermedad es común para contrarrestar los efectos motrices del padecimiento. Una de las drogas más utilizadas es Levodopa, sustancia activa de medicamentos como Madopar, Simenet, Atamet, entre otros. Dichos medicamentos movilizan los neurotransmisores de la dopamina y así se disminuyen los efectos motores de la enfermedad. Sin embargo es causante de diversos efectos alternos como náuseas, vómito, anorexia, ansiedad, demencia, alucinaciones, depresión, movimientos involuntarios (discinesia) y rigidez en las articulaciones. Efectos que incluso pueden ser mayores a los síntomas de la enfermedad, además de que la efectividad del medicamento disminuye con el tiempo; por ello la dosis debe mantenerse en un nivel óptimo a pesar de que se aumenta conforme avanza la enfermedad. A pesar de esto el tratamiento con

Levodopa es ampliamente utilizado con buenos resultados.

Para casos avanzados y cuando los tratamientos farmacológicos no son funcionales se acude a métodos quirúrgicos. La estimulación cerebral profunda consiste en implantar un marcapasos en el cerebro medio con el fin de mandar impulsos eléctricos, como se muestra en Fig. 1.2. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, sin embargo es efectivo contra los principales síntomas motrices del padecimiento aunque no hay que olvidar que representa una cirugía mayor para el paciente y de gran inversión.

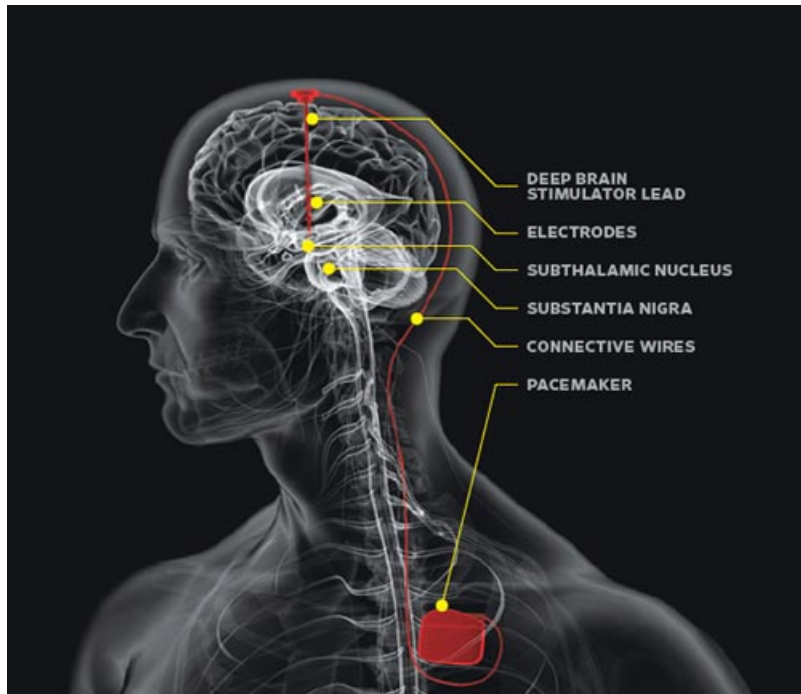


Figura 1.2: Estimulación Cerebral Profunda [4]

Por otro lado, actualmente se realizan estudios de tratamientos de vanguardia, por ejemplo la investigación con células madre, las cuales al introducirse en ciertos tejidos tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células del cuerpo. Otro tratamiento experimental está relacionado con el estudio de la proteína Alfa-sinucleína, de la cual no se conoce su función en el cerebro sano. Sin embargo, es un componente principal en

un grupo de proteínas llamadas cuerpos de Lewy que son características en la EP. A la larga se pretende utilizar la proteína para hacer una vacuna para tratar el padecimiento. Otro enfoque de investigación se encuentra dirigido hacia la genética, a pesar de que sólo el 2 % de los casos está vinculado a un historial familiar. Se ha vinculado un gen específico con la incidencia [5]. En [6] se estudia un sistema mecánico para contrarrestar el síntoma de temblor, sin embargo no es una manifestación aislada de la enfermedad por lo que no es un tratamiento integral.

Aún con las investigaciones de futuros tratamientos, se busca la manera de mejorar la eficacia de los existentes. En el caso farmacológico, se ha utilizado la teoría de control óptimo para minimizar la dosis en los pacientes con el fin de disminuir los efectos secundarios y se realiza a través de ponderar un índice de las frecuencias del temblor. Además, se utiliza el modelo matemático del efecto de la droga en el cuerpo que tiene como entrada la dosis del medicamento y como salida la concentración del fármaco en la sangre. La intención es encontrar una ley de control que minimice los atributos de la respuesta del paciente al seguir una señal; como son: el tiempo de reacción, tiempo de movimiento y área de error [7].

En el caso de la estimulación cerebral profunda, se ha utilizado la teoría de control para comprender el mecanismo de acción y mejorarlo mediante controladores adaptables. Para llevarlo a cabo, se han utilizado modelos no lineales, en los cuales al encontrar los parámetros necesarios, se puede observar el desvanecimiento de las frecuencias existentes ante la presencia del temblor. Por otro lado, se simula el modelo de una masa neuronal, con y sin temblor, con el fin de tener una referencia. Se aplica un algoritmo de mínimos cuadrados para obtener los parámetros necesarios y desvanecer la banda de frecuencias

características del temblor, como se explica en [8] y [9]. Cabe mencionar que los modelos de masa neuronal buscan describir un comportamiento específico dentro del cerebro característico de la EP.

1.3. Generalidades del Sistema Nervioso

El sistema nervioso es una red altamente organizada de neuronas y células gliales. Se compone principalmente del encéfalo, los nervios craneales y sus ramas, la médula espinal, los nervios espinales y sus ramas, los ganglios nerviosos, los plexos entéricos y los receptores sensitivos. Se organizan en dos subdivisiones principales: sistema nervioso central (SNC, encéfalo y médula espinal) y sistema nervioso periférico (SNP, tejidos nerviosos fuera del SNC).

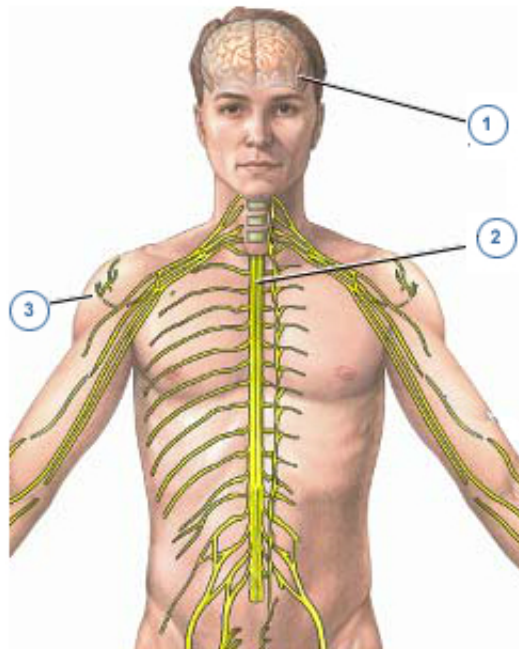


Figura 1.3: SNC: 1. Cerebro. 2. Médula Espinal. SNP: 3. Nervio Periférico

El sistema nervioso lleva acabo un complejo conjunto de tareas que pueden agruparse

como: sensitiva, integradora y motora. La función sensitiva detecta los estímulos internos y externos. Las neuronas aferentes transportan esta información a través de los nervios craneales y espinales.

La función integradora analiza la información sensitiva para tomar decisiones acerca de la respuesta adecuada. Esta actividad tiene lugar en el cerebro con la participación de las interneuronas. Una vez que se integra la información se puede generar una respuesta, en el caso de ser motora, se lleva a cabo por las neuronas eferentes que llevan la información desde el encéfalo hasta el efector final.

1.3.1. Histología del tejido nervioso

Dentro del sistema nervioso existen dos tipos de tejidos. El tejido nervioso (neuronas) es responsable de la mayor parte de las funciones de este sistema. Por otro lado la neuroglia proporciona lo necesario para que las neuronas se encuentren protegidas.

Las neuronas tienen excitabilidad eléctrica, es decir, al recibir un estímulo que rebase su umbral, presentan un potencial de acción. El estímulo es cualquier cambio que sea capaz de disparar una respuesta. Dicha respuesta se presenta a través del potencial de acción (impulso nervioso) que es una señal eléctrica que se propaga a lo largo de la superficie de una neurona. La señal se propaga rápidamente y con amplitud constante gracias al intercambio de iones como los de sodio y potasio existentes en el líquido intersticial y el interior de la neurona. Los impulsos eléctricos recorren grandes distancias a velocidades que van desde los 0.5 a 130 metros por segundo.

1.3.2. Señales eléctricas en las neuronas

Las neuronas son eléctricamente excitables, se comunican entre sí mediante dos tipos de señales: los potenciales graduados (comunicación a corta distancia) y potenciales de acción (lugares cercanos y lejanos). Dichos potenciales se producen porque las membranas de las neuronas contienen diferentes canales iónicos que responden ante un estímulo. Ya que la bicapa lípida de la membrana plasmática es aislante, el flujo transita a través de dichos canales. Cuando los canales están abiertos permiten el flujo de los iones a través de la membrana plasmática, los cuales siguen su gradiente electroquímico, moviéndose de las áreas de mayor a las de menor concentración.

Cuando existe una pequeña acumulación de iones negativos a lo largo de la superficie interna de la membrana y positivos por el líquido extracelular se crea un potencial de membrana en reposo que se mide en mV. En las neuronas el potencial de membrana en reposo oscila entre -40 y -90 mV. El signo menos indica que el interior de la célula es negativo respecto al exterior y al tener una carga se dice se encuentra polarizada.

1.4. Contribuciones y organización de tesis

A pesar de toda la información acerca de la Enfermedad de Parkinson, hay muchas cosas que aún no se conocen. Por lo que nuevas herramientas trabajan en conjunto con el fin de mejorar los tratamientos. Es importante resaltar que el trabajo interdisciplinario es una de las claves para avanzar en el entendimiento de las especialidades.

Una contribución del presente trabajo es la propuesta de un modelo de masa neuronal más sencillo que el reportado en la literatura, sin comprometer la simulación o la descripción del comportamiento celular. Ésto con el fin de facilitar la identificación de sus

parámetros tanto lineales como no lineales. Además, se propone un esquema de identificación que aporta nuevas posibilidades a esta línea de trabajo. Por otro lado, se hace la vinculación del modelo de masa neuronal con el tratamiento de Parkinson, abriendo diversas alternativas de aplicación. El trabajo de tesis se desarrolla con la siguiente estructura:

En el Capítulo 2 se describen diversas propuestas que la teoría de control ha aportado a diferentes sistemas biológicos, así como generalidades del modelado de sistemas no lineales del mismo estilo y su identificación.

En el Capítulo 3 se introducen modelos generales del cerebro hasta particulares, se exponen a diferentes niveles de estructura, particularmente en modelos de masa neuronal simple. También se introduce el modelo utilizado a lo largo del resto de la tesis.

El Capítulo 4 se enfoca a la aplicación de la ley de estimación proporcional e integral para la estimación de parámetros del modelo de masa neuronal, así como los resultados al aplicarla al modelo particular que se propuso.

Por último, en el Capítulo 5 se exponen las conclusiones y el trabajo a futuro.

Capítulo 2

Estado del Arte

*Cuanto más examino el universo y estudio
los detalles de su arquitectura, más pruebas
hallo de que el universo debe de haber
sabido de algún modo que veníamos.*

FREEMAN DYSON

Al mirar sistemas biológicos, nuevas problemáticas para la teoría de control destacan naturalmente. Por ejemplo, en [12] se analiza el movimiento sincronizado inspirado de sistemas biológicos, al utilizar nuevas herramientas de estabilidad no lineal con el fin de acoplar osciladores a un patrón específico. De manera similar, [13] se inspira en estructuras celulares del cerebro humano para lograr el control de sincronización de un vehículo acuático. Ambos trabajos son ejemplos de la manera en que al tratar problemas biológicos con la teoría de control, en primera instancia pueden parecer problemáticas estándar, sin embargo, pueden presentar nuevos retos. En [14] se describen algunas áreas de crecimiento para la teoría de control al estudiar sistemas biológicos, como son:

- Diseño de instrumentos de alta precisión para la manipulación y medición de sistemas biológicos utilizando los conocimientos que brinda el control y el procesamiento de señales.
- El uso de técnicas de identificación, control óptimo, análisis de sensibilidad y áreas ya desarrolladas en la teoría de control para solucionar y analizar problemas de sistemas biológicos.
- Enriquecer los resultados de control a partir del estudio de sistemas biológicos, los cuáles son sistemas tolerantes a fallas, no lineales, etc.
- Nuevas teorías de control y problemáticas a resolver a partir de la investigación de sistemas biológicos.

La mutua participación en otras disciplinas comienza a ser necesaria para obtener avances. En [15] se presenta un modelo matemático para el estudio de la interacción entre las células de tumores y virus oncolíticos. Utilizando la teoría de estabilidad se analizan los puntos estables y su significado biológico. Así, al emplear los conocimientos de la teoría de control en conceptos biológicos se obtiene más información del sistema.

Otro ejemplo se presenta en [16] donde los efectos del campo eléctrico en cables pasivos se utilizan para entender la influencia extracelular de las neuronas. Las neuronas se encuentran en un medio conductor eléctrico (fluido extracelular) el cuál permite que la actividad de la neurona se perciba por las otras que la rodean. Se modela el efecto del campo celular comparándolo con el campo eléctrico de un cable, así, al manipularlo se observa el efecto de cada neurona ante variaciones de su entorno. En [17] se hace un extenso análisis sobre el control del VIH; al entender la dinámica de la infección se encuentran distintos

puntos de equilibrio y al analizarlos detenidamente, se pueden encontrar alternativas para enfrentar la enfermedad.

Por otro lado, utilizar los temas biológicos puede resultar en nueva información para el control y los sistemas biológicos, tal como se muestra en [18] donde se estudia la sincronización de las neuronas para comunicarse a lo largo del cuerpo. A nivel matemático explica como es que la sincronización puede ayudar a proteger sistemas dinámicos no lineales de una perturbación y ruido. Expone que un sistema se encuentra libre de ruido siempre que tenga una forma determinada, una no linealidad acotada, sea resistente a pequeñas perturbaciones y su dinámica esté sincronizada. Arroja información para utilizar la sincronización en contra del ruido en ciertos sistemas y expone una teoría sobre lo que ocurre dentro del sistema nervioso para su comunicación por los resultados del análisis. De esta manera, ambas disciplinas obtienen beneficios al compartir su conocimiento.

Existen muchos ejemplos acerca de sistemas biológicos que aportan nuevos problemas, lo que ha resultado en distintas formas de aplicar los conocimientos con los que ya se cuentan. Sin embargo, así como en los sistemas reales físicos, los sistemas biológicos tienden a modelarse por sistemas no lineales, por lo que el área de modelado e identificación de parámetros no lineales es una área de gran interés. Uno de los objetivos del modelado es mejorar la comprensión acerca de lo que está sucediendo en el sistema. Según [29] no existe más una contradicción entre plausibilidad biológica y eficiencia computacional al modelar redes neuronales. Así el prototipo para una neurona simple debe ser:

- Computacionalmente fácil
- Capaz de producir patrones de disparo presentes en las neuronas reales.

Si el modelo no refleja el conocimiento que se tiene sobre el sistema, probablemente el

modelo será inútil. Y ya que no se sabe con precisión como se comporta la información que fluye por el cerebro, sería sumamente útil conocer qué ocurre con fines de terapia y farmacología. La enfermedad de Parkinson afecta el ganglio basal, la sustancia negra, las células productoras de dopamina, entre otras estructuras. Al ser capaces de simular modelos adecuados, se pueden simular los efectos de los tratamientos y buscar explicar claramente lo que ocurre. Entender la estimulación cerebral profunda es fundamental para mejorar su eficacia, alargar la duración de sus beneficios y maximizar la duración de la batería. A través del modelado de las estructuras cerebrales se puede mejorar lo que se sabe sobre la enfermedad y el tratamiento.

2.1. Modelado

Los objetivos principales para modelar sistemas biológicos, similar a otras áreas, son [33]:

- Descripción de las características del sistema con el objetivo de ser lo más preciso posible.
- Conocer la dinámica de los componentes del sistema y como interactúan.
- Modelar el sistema con sus respectivas respuestas de entrada y salida que permitan el diseño de controladores para el sistema.

Se puede hacer una clasificación de los modelos según su descripción matemática como son los modelos paramétricos y los no paramétricos. Los modelos paramétricos se obtienen a partir de las relaciones de las variables internas del sistema. Con esto se encuentra una relación que relaciona las entradas y salidas. Se puede manejar sistemas continuos

o sistemas discretos. Los modelos no paramétricos se obtienen a través de gráficos que muestran la respuesta ante una respuesta.

Por otro lado se puede hacer una diferencia entre los modelos según la relación entre las entradas y salidas teniendo modelos lineales y modelos no lineales. Un modelo es lineal cuando cumple el principio de proporcionalidad y el de superposición, al contrario de los modelos no lineales que no cumplen con alguno.

Los sistemas biológicos presentan comportamientos no lineales, se han utilizado distintas herramientas que integran estas características para modelar los sistemas, algunas son: funciones de respuesta al impulso, modelos cuasi-lineales, series de Volterra, series de Wiener, entre otros. Al utilizarlas se obtienen distintas estructuras de modelos, por ejemplo:

- Modelo orientado a bloques: conexión de dinámicas lineales invariantes en el tiempo (LTI, por sus siglas en inglés) con subsistemas no lineales de donde se destacan tres estructuras simples principales:
 - Sistemas Wiener: Consiste en un sistema lineal SISO seguido de un subsistema no lineal estático como se ilustra en la Fig. 2.1

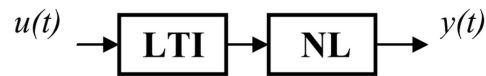


Figura 2.1: Modelo Wiener.

- Sistemas Hammerstein: De manera similar a los sistemas Wiener, sin embargo, primero se encuentra la no linealidad estática seguida de la función lineal (Fig. 2.2)

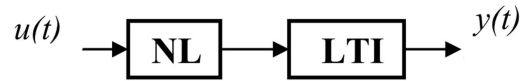


Figura 2.2: Modelo Hammerstein.

- Sistemas LNL: Dos sistemas lineales separados por una no linealidad estática como en la Fig. Fig. 2.3.



Figura 2.3: Modelo LNL.

- Cascadas en paralelo: Los sistemas que se pueden describir como una serie de Volterra finita pueden modelarse exactamente como un número finito de vías Wiener en paralelo.
- Estructura Wiener-Bose: La señal primero pasa por diversos filtros lineales para después entrar a una no linealidad de entrada múltiple.

Dentro de las formas de modelado, es importante resaltar el sistema que se está estudiando. Para entender los efectos de la Enfermedad de Parkinson se han hecho diferentes aproximaciones para la comprensión tanto del padecimiento como del tratamiento. Una forma de entender como procesa la información el cerebro es estudiar la respuesta de las neuronas a un estímulo. Las neuronas son las responsables de codificar, transmitir e integrar señales que envían los nervios. El proceso de intercambio de información involucra señales eléctricas con diferentes características, como la frecuencia del disparo así como el tiempo que permanece accionado.

Para estudiar el comportamiento de dichas señales, se han desarrollado estudios indirectos para observar la actividad neuronal, por ejemplo la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf). En [19] se presenta una revisión general de algunas formas en las que se han simulado la dinámica neuronal, la idea principal es reducir los grados de libertad al ir agrupando los sistemas. Sin embargo, la sencillez del modelo está comprometida con la descripción del sistema real, un método que puede aportar información es la identificación del sistema.

2.2. Identificación de Sistemas No Lineales

Es posible completar los modelos matemáticos a partir de la identificación del sistema, a través de estimación de los parámetros. En los sistemas biológicos, los modelos derivados de la identificación se pueden utilizar para tener mayor información, sin embargo, los sistemas suelen tener comportamiento no lineal, lo que complica su identificación. Existen muchos algoritmos formulados para encontrar los parámetros no lineales de los sistemas en general. A continuación se presentan algunos ejemplos generales y su aplicación para la identificación de modelos Hammerstein.

El modelo de sobreparametrización consiste en darle al sistema tantos parámetros como sea necesario para que se obtenga una parametrización no lineal, entonces se aplica un algoritmo diseñado para una parametrización lineal. El problema es que los parámetros desconocidos resultantes suelen ser muchos por lo que se tienen problemas de convergencia y robustez. En este método se expresa la no linealidad como una suma de las funciones básicas para sobreparametrizar el sistema, tal que el vector de parámetros o función de costo incluyen un producto cruzado entre los parámetros de la no linealidad y la dinámica

lineal. Así, los parámetros desconocidos y sus productos aparentan una forma lineal y se puede aplicar un algoritmo de estimación lineal. El problema es que la dimensión del vector paramétrico usualmente es muy grande.

El método estocástico funciona sin conocer la forma de la no linealidad, sin embargo tiene problemas para lidiar con el ruido en su entrada. La parte lineal se identifica a ciegas y no requiere conocer la estructura de la no linealidad. La idea principal es tomar muestras rápidas de la salida, [20] describe este método aplicado a modelos Hammerstein.

El enfoque por subespacio se considera como una extensión del caso lineal al no lineal, se asume que la no linealidad tiene una estructura polinomial o como la suma de funciones no lineales con base conocida, [21] se muestra un algoritmo para los sistemas Hammerstein donde primero se aplica un método lineal de subespacio estándar y para encontrar la no linealidad se maneja como un problema de minimización. También se puede trabajar en el dominio de la frecuencia donde se asume que la no linealidad es polinomial con orden conocido y la parte lineal es una función de transferencia racional con orden conocido. Con la información de la frecuencia y magnitud de la entrada a la no linealidad, los parámetros desconocidos se encuentran al aplicar distintas magnitudes y frecuencias a la entrada. Sin embargo, al no conocer exactamente la no linealidad, se pierde la característica de unicidad a la solución.

Una forma de identificación por iteraciones consiste en utilizar la dinámica inversa de la parte lineal para actualizar un estimado de la señal intermedia, como es el algoritmo Hunter and Korenger que se menciona en [22] y se ha utilizado para aplicaciones biomédicas. En otro enfoque se dividen los parámetros en dos tipos: los lineales y los no lineales. Mientras se fija uno, se calcula un valor óptimo para el otro y después se intercambian.

Si los parámetros convergen lo hacen de forma rápida y eficiente, de otra forma es un problema y en general no convergen. De hecho, en general divergen y no son acotados, por lo que se han buscado diversas condiciones para este método. En [27] se estudia el método iterativo para modelos Hammerstein con respuesta finita (FIR) y respuesta infinita (IIR) al impulso, donde el algoritmo converge si comienza dentro de una serie de condiciones y en casos especiales en pocas iteraciones.

Con los mínimos cuadrados separables se trabaja de manera similar al método iterativo, sin embargo se buscan los parámetros lineales y no lineales al mismo tiempo. Se escribe un conjunto de variables en función de un primer conjunto para ir reduciendo el espacio de optimización. Así el problema de identificación se reduce a resolver dos problemas de optimización. Es útil para las no linealidades que no son suaves. No asegura que la solución sea global ya que depende de sus condiciones iniciales.

En [22] se presenta un algoritmo dirigido a los modelos Hammerstein, para la simulación se utiliza la dinámica de una electromiografía del reflejo al estiramiento (señales eléctricas en los músculos) y se compara con el método iterativo Hunter and Korenger. En [23] se presenta un análisis de sistemas Hammerstein, en el que al tener una función de costo globalmente monótona y un espacio específico, donde se vuelve lineal el problema de identificación, se puede asegurar la identificación local. Se aprovechan las características naturales del sistema para su identificación. Por otro lado [24], [25] y [26] analizan sistemas Hammerstein con altas formas de no linealidad, donde se estudian formas como histéresis, saturación o zona muerta.

En lo anterior se describieron distintas formas de modelo y distintos métodos de identificación que enriquecen los mismos. En el siguiente capítulo se plasman distintos ejemplos

de modelado del cerebro en forma particular para finalizar describiendo el modelo a utilizar para la identificación de parámetros de una modelo de masa neuronal para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Capítulo 3

Modelos de Sistemas Neuronales

El enfoque habitual de la ciencia de construir un modelo matemático no puede responder a la pregunta de por qué hay un universo que describir para el modelo.

¿Por qué el universo se toma la molestia de existir?

STEPHEN HAWKING

Dada la naturaleza del cerebro humano, se han combinado distintos estudios experimentales hechos tanto en animales como en humanos para entender su funcionamiento. Por ejemplo en [28] se presenta el análisis de la actividad neuronal en macacos para entender la relación entre el potencial local y los impulsos en las neuronas. Sin embargo, un problema que enfrentan los modelos neuronales es su simulación, por ejemplo, el modelo tipo Hodgkin-Huxley da una buena descripción del comportamiento celular pero limita el número de neuronas que se pueden simular. Al contrario, los modelos de disparo e integrador fugas (LIF) son fáciles de simular pero arrojan características irreales. Por ello, existe un amplia área de investigaciones alrededor de la simulación del cerebro ya sea para

una única neurona o conjunto de ellas. En la siguiente sección se presentan ideas generales de modelos de dinámica cerebral.

3.1. Modelos de Dinámica Cerebral

La especialización del cerebro viene de la dinámica de las redes colectivas que se encuentran en los circuitos corticales (distintas áreas del cerebro). La forma en que se manejan dichos circuitos es a través de impulsos pues, a nivel microscópico, es la forma en que el cerebro maneja la información. Los modelos que describen a este nivel son los modelos de impulso neuronal como el modelo de disparo e integrador de fugas (Leaky Integrate-and-Fire, LIF, por sus siglas en inglés). Sin embargo al generar los disparos, se obtiene una dinámica no lineal, lo que hace difícil el análisis y la simulación.

Los modelos más frecuentes de población neuronal se basan en una aproximación de campo medio. Los modelos de campo medio reflejan el comportamiento de poblaciones neuronales como la información que arrojan el electroencefalograma, el magnetoencefalograma y la IRMf. En los modelos de este estilo se utiliza la aproximación de campo medio como base y se aprovecha la gran cantidad de neuronas para describir su comportamiento.

Los modelos de conjuntos densos pretenden representar una extensa población de neuronas. Se agrupan características de cada neurona como por ejemplo: voltaje en la membrana de despolarización, corriente, tiempo de potencial de acción, entre otros, dependiendo de la complejidad del modelo. Cada atributo da una dimensión a un espacio para describir la neurona. Al juntar una gran cantidad de neuronas, se obtiene cierta densidad, el espacio de cada neurona dará información hasta que se llega a un punto de equilibrio.

Este tipo de modelo es atractivo por que se puede describir por ecuaciones simples que trabajan con las características de la neurona y la dispersión entre ellas.

La forma en que se describen los modelos de densidad se traduce en una ecuación, sin embargo, no hay manera de parametrizar el sistema. Para ello se pueden reducir las características, dando menos dimensiones al espacio lo que resulta en menos información. En consecuencia se puede trabajar en un punto particular una reducción de un modelo de conjuntos densos. Lo que se pierde con la reducción es información de los demás puntos, la manera en que se conectan o la forma en que se afectan al tener variaciones. Para compensar esta falta, se pueden incluir ciertos elementos, el más usual es una función sigmoide que relaciona la probable despolarización con la posible tasa de disparo. Un modelo de masa neuronal se refiere a la interconexión de un número, lo suficientemente grande, de neuronas con el fin de hacer una aproximación de sus funciones.

Una forma común de ecuación de masa neuronal es una ecuación diferencial de segundo grado para describir el voltaje esperado, o lo que equivale a dos ecuaciones de primer grado acopladas, donde la entrada al sistema usualmente es la tasa de disparo. Este tipo de modelo se ha utilizado para describir información electrofisiológica.

El nivel más amplio de modelado es el de campo neuronal, donde se describe el comportamiento a lo largo de la corteza. Incluye características como respuesta no lineal, tiempo de liberación de electrotransmisores y velocidad de propagación de las señales. En general da mucho más información acerca de la interacción de las áreas corticales, es decir, de una red de masas neuronales. En [19] se da información detallada acerca de los modelos generalizados de la dinámica cerebral, así como simulaciones numéricas en escala desde una neurona hasta cubrir por completo el cerebro.

Así las formas generales de modelado de la dinámica cerebral al combinarse con las diferentes formas de expresar los modelos, dan una diversidad en cuanto a formas de expresar lo que ocurre en el cerebro. Sin embargo, dadas las características del sistema real es poco lo que se conoce. Cualquier información tomada directamente es valiosa y es de gran utilidad para obtener mayores beneficios del objetivo del modelado. Para ello se pueden utilizar algoritmos de identificación, a continuación se presentan algunos métodos, sin embargo por la naturaleza no lineal de los modelos, se centra en dicho campo.

3.2. Modelo de masa neuronal simple

Un modelo simple de impulso neuronal se describe en [29], donde a través de un sencillo algoritmo se simulan neuronas a gran escala con gran precisión respecto a su comportamiento. Con dicho modelo se pueden describir dinámicas de neuronas pertenecientes al encéfalo, hipocampo, ganglio basal y bulbo olfativo.

Ya que la Enfermedad de Parkinson se desarrolla alrededor del ganglio basal, se han estudiado diferentes perspectivas para modelarlo. En [30] y [31] se modelan los mecanismos de intercambio de iones en las células subtalámicas. El modelo presenta histéresis, comportamiento que se observa en el ganglio basal y describe su dinámica según la cantidad y forma en que se inyecta la corriente al sistema. El modelado se hace a partir del comportamiento eléctrico, el cual tiene un patrón de voltaje de membrana en reposo como consecuencia de inyectar cierta corriente. Otros parámetros que contempla son el potencial de acción y su distribución temporal. El modelo tiene como fin comprender lo que ocurre cuando se aplica la estimulación cerebral profunda en términos del intercambio de iones de las neuronas del ganglio basal, a nivel neuronal, red neuronal y conjunto de redes.

Otro ejemplo se presenta en [32] donde se modelan los patrones de disparo de un cerebro sano y uno con el padecimiento, enlazando diferentes partes del ganglio basal y estimulandolo de diferentes maneras, lo que arroja información distinta a los modelos estándar.

Por otro lado en [8] se presenta un modelo autoregresivo para simular el sistema neuronal y se aprovechan las características del sistema para hacer la identificación. Al simular el modelo con y sin temblor, se tiene una referencia. Se aplica un algoritmo de mínimos cuadrados para obtener los parámetros necesarios para desvanecer la banda de frecuencias características del temblor. Este es un sistema completo, ya que modela el sistema con y sin temblor, los compara, calcula parámetros e implementa una señal de control para eliminar la oscilación no deseada .

De forma parecida en [9], se calcula una señal de control a través de funciones descriptivas para eliminar la oscilación presente en el modelo y se utiliza el modelo que se presenta en la Fig. 3.1. En [10], se usa el mismo tipo de modelo para mostrar un comportamiento más amplio de la estimulación.

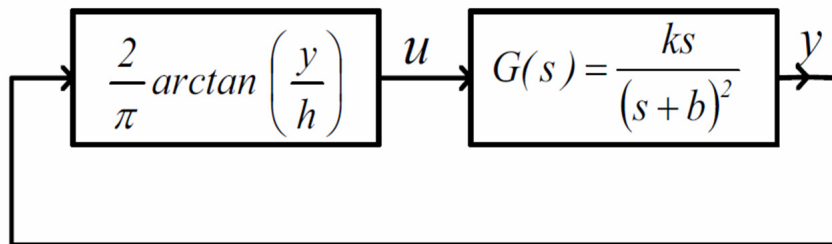


Figura 3.1: Modelo de masa neuronal simple usado en [9].

3.3. Modelo de masa neuronal simple propuesto

El modelo de masa neuronal que se propone es una variación del que se presenta en [9] y se estudia en [19]. El modelo propuesto se muestra en la Fig. 3.2 donde la salida y representa el campo potencial local, es decir, el voltaje extracelular alrededor de un grupo de células. La variable v es la desviación de cero de la entrada sináptica a la masa neuronal. De los cambios realizados del modelo propuesto en la Fig. 3.1 a la Fig. 3.2, se realizó un cambio en un polo de la función $G(s)$ en $s = -a$, cuyo valor se pretende sea estimado *a priori* basado en estadísticas de pacientes promedio. El polo $s = -b$, la ganancia k y el valor h se dejaron para estimar en línea para un paciente en particular.

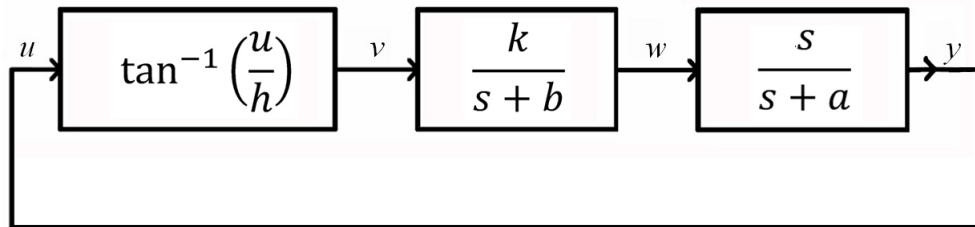


Figura 3.2: Modelo de masa neuronal simple propuesto.

El modelo describe una forma común de ecuaciones de masa neuronal, con dos ecuaciones de primer orden acopladas como se muestra en [19]. La función sigmoide describe la despolarización de la membrana, lo que genera un disparo de acción de la célula. Se considera simétrica respecto al origen con una saturación fija en ± 1 .

La inclinación de la función *arctan* se describe por h que está relacionada con la concentración de la dopamina: a menor nivel, mayor inclinación. Se pretende conocerlo a partir de la estimación, de esta manera, el modelo propuesto de la Fig. 3.2 puede modelar un mayor rango de pacientes midiendo el campo potencial local.

Para probar el modelo propuesto se llevó a cabo una simulación utilizando las ecua-

ciones de estado del sistema:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= x_2 \\
 \dot{x}_2 &= -abx_1 - (a + b)x_2 + v \\
 v &= \tan^{-1}\left(\frac{u}{h}\right) \\
 y &= kx_2
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

Para efectos de la estimación de parámetros, la señal $u = y$. Los valores numéricos de los parámetros utilizados son $a = 35$, $b = 9\pi$, $k = 19.5$ y $h = 0.3$ para permanecer en la frecuencia oscilatoria típica del temblor [9]. La Fig. 3.3 muestra la salida y y el espectro de frecuencia de la señal para condiciones iniciales en $x(0) = [0, 0.01]$. Cabe notar que el comportamiento de la salida concuerda con el del modelo que se muestra en [9].

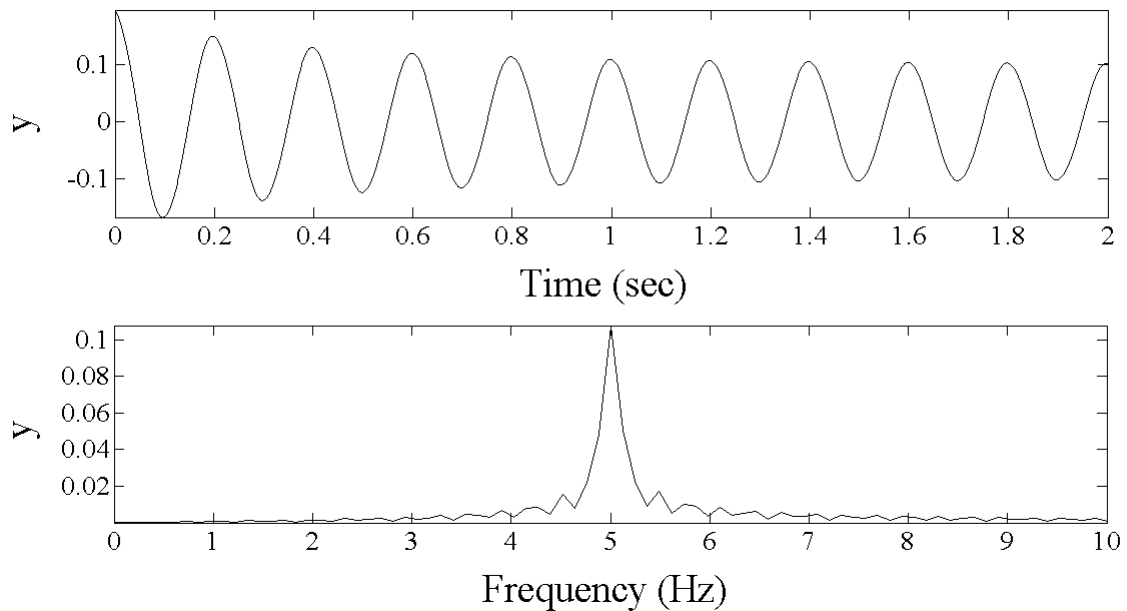


Figura 3.3: Respuesta del modelo propuesto (arriba) y espectro de amplitud de y (abajo).

Capítulo 4

Estimación de Parámetros

La ciencia de hoy es la tecnología del mañana.

EDWARD TELLER

Con el fin de aportar información para la estimulación cerebral profunda como tratamiento para la enfermedad de Parkinson, se propone un esquema de identificación para el sistema de la Fig. 3.2. El modelo presenta un sistema Hammerstein, con parámetros desconocidos lineales y no lineales.

Así, al obtener las características del sistema se pueden escoger con mayor precisión puntos claves del tratamiento como son frecuencia, amplitud y duración del estímulo para cada paciente. Por otro lado, al tener un modelo adecuado para simular la aplicación del tratamiento se pueden aplicar distintos tipos de señales, así como formas de control con el fin de entender la manera en que actúa y mejorar su eficacia.

A continuación se presenta el esquema de identificación, el análisis de estabilidad y convergencia, y los resultados de simulación del algoritmo de identificación aplicado a Fig. 3.2.

El esquema de identificación tiene como referencia el que se presenta en [37]. De manera general, se considera un sistema no lineal de la forma $\dot{y} = -ay + bf(cu)$. Donde u , y son la entrada y salida, a , b y c son los parámetros desconocidos del sistema. La función f es continua, Lipschitz y creciente. El objetivo es diseñar un esquema de identificación tal que los parámetros desconocidos converjan asintóticamente a su valor.

4.1. Cálculo de Señal Interna

Del modelo neuronal en la Fig. 3.2, es posible medir el campo potencial local representado por y y u . Sin embargo no se tiene acceso directo a v ni w (entrada sináptica). Para obtener la señal w se utilizó la siguiente ecuación:

$$w = y + a\sigma \tag{4.1}$$

$$\dot{\sigma} = y \tag{4.2}$$

con el fin de calcular directamente la señal, la cuál será empleada para estimar los parámetros en el modelo simple de masa neuronal. El valor de a se pretende sea estimado *a priori* basado en estadísticas de pacientes promedio. La ventaja de conocer la señal w a través de y es por la posibilidad de medir el campo potencial local representado por esta última. La Fig. 4.1 muestra la señal calculada del w .

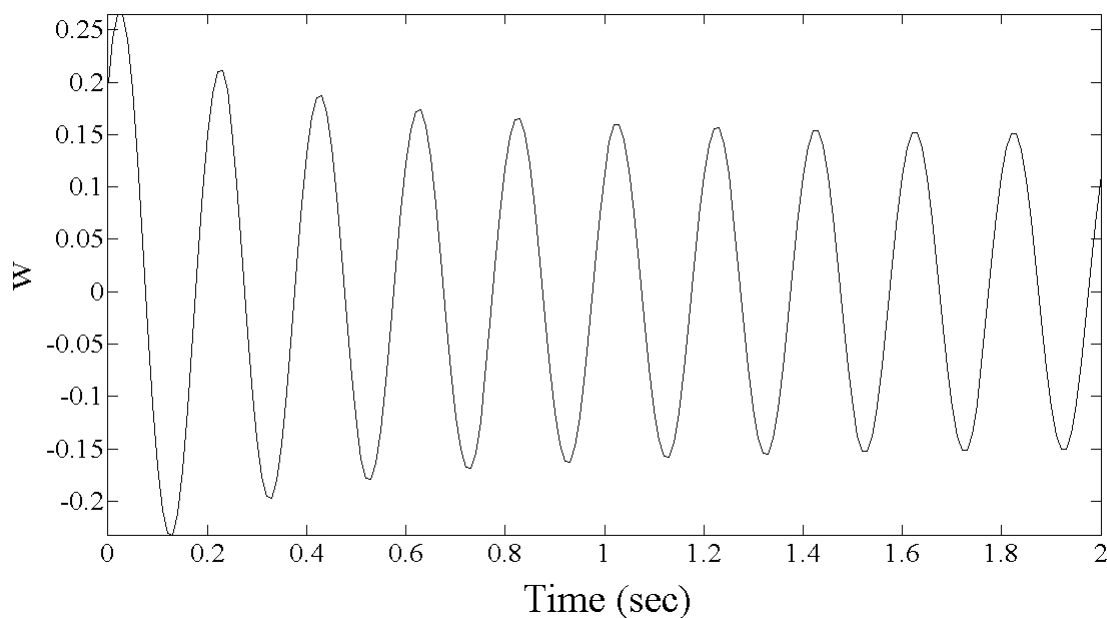


Figura 4.1: Señal calculada w

4.2. Parametrización del modelo

La dinámica del sistema ésta dada por

$$\dot{w} = -bw + k \tan^{-1} \left(\frac{u}{h} \right) \quad (4.3)$$

para simplificar el análisis se puede reescribir de la siguiente forma

$$\dot{w} = -\lambda w + \underbrace{(\lambda - b)}_{\theta_{11}} w + \underbrace{k}_{\theta_{12}} \tan^{-1} \left(\underbrace{\frac{1}{h}}_{\theta_2} u \right) \quad (4.4)$$

donde $\lambda > 0$ es un parámetro de diseño que altera la velocidad de convergencia del error de estimación. Se desconocen los parámetros lineales b , k y el no lineal h . Se tiene acceso a la señal u y a w por los cálculos realizados. La función sigmoide es continua, Lipschitz y creciente.

4.3. Ley de Estimación PI

El algoritmo de identificación y sus condiciones de estabilidad y convergencia se indican en el Teorema 1 de [37], donde al satisfacer la suposición que establece que la clase de sistema a identificar puede ser escrito de forma que una parte conocida sea separada aditivamente de las funciones que contienen los parámetros desconocidos, así como que las no linealidades que contienen parámetros a identificar puedan ser descompuestas como una combinación lineal de funciones no lineales de los parámetros. Entonces, el algoritmo desacoplado de estimación de parámetros garantiza que todas las señales permanecen acotadas.

Para estimar los parámetros se propone una estructura serie-paralelo del estado descompuesto del sistema, es decir, se construye un observador del estado, que incluye los parámetros estimados, los cuales se indican como $(\hat{\cdot})$

$$\dot{\hat{w}} = -\lambda\hat{w} + \hat{\theta}_{11}w + \hat{\theta}_{12}\tan^{-1}(\hat{\theta}_2u) \quad (4.5)$$

Así, con un error de estimación definido como $e = \hat{w} - w$, se obtiene la dinámica del error

$$\dot{e} = -\lambda e + \tilde{\theta}_{11}w + \tilde{\theta}_{12}f(\hat{\theta}_2u) + \theta_{12}[f(\hat{\theta}_2u) - f(\theta_2u)] \quad (4.6)$$

donde $f(\cdot) = \tan^{-1}(\cdot)$.

De forma compacta, se puede escribir

$$\begin{aligned}
 \dot{e} &= -\lambda e + \underbrace{\begin{bmatrix} w & f(\hat{\theta}_2 u) \end{bmatrix}}_{\phi_1^T} \underbrace{\begin{bmatrix} \tilde{\theta}_{11} \\ \tilde{\theta}_{12} \end{bmatrix}}_{\tilde{\theta}_1} + \theta_{12} \underbrace{[f(\phi_2 \hat{\theta}_2) - f(\phi_2 \theta_2)]}_{\tilde{f}} \\
 &= -\lambda e + \phi_1^T \tilde{\theta}_1 + \theta_{12} \tilde{f}
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

del que $\theta_1 = [\theta_{11} \ \theta_{12}]^T = [\lambda, -b, k]^T$, $\theta_2 = 1/h$, $\phi_1 = [w \ f(\hat{\theta}_2 u)]^T$ y $\phi_2 = u$, $(\hat{\cdot})$ se refiere a estimación y $\tilde{f} = f(\phi_2 \hat{\theta}_2) - f(\phi_2 \theta_2)$.

Cabe notar que en la dinámica del error, θ_1 es un parámetro lineal vectorial, mientras que θ_2 es un parámetro no lineal. Por ello, tal como se menciona en [34], [35] y [36], las leyes de estimación basadas en gradiente no son adecuadas para estimar parámetros no lineales. Es por ello que se optó por un estimador proporcional e integral como el que se presenta en [37] para estimar los parámetros de modelo neuronal simple. Así, los parámetros a estimar son

$$\hat{\theta} = \begin{bmatrix} \hat{\theta}_1 \\ \hat{\theta}_2 \end{bmatrix} \tag{4.8}$$

Conformada por $\hat{\theta}_P$ y $\hat{\theta}_I$ que denotan, respectivamente, la parte proporcional e integral de la estimación de parámetros

$$\hat{\theta} = \hat{\theta}_I + \hat{\theta}_P \tag{4.9}$$

Donde la derivada con respecto al tiempo es

$$\begin{aligned}
 \dot{\hat{\theta}} &= \dot{\hat{\theta}}_I + \dot{\hat{\theta}}_P \\
 &= \dot{\hat{\theta}}_I + \frac{\partial \hat{\theta}_P}{\partial e} \dot{e} \\
 &= \dot{\hat{\theta}}_I + \frac{\partial \hat{\theta}_P}{\partial e} [-\lambda e + \phi_1^T \tilde{\theta}_1 + \theta_{12} \tilde{f}]
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

En este caso, elegimos

$$\dot{\hat{\theta}}_I = -\lambda e \frac{\partial \hat{\theta}_P}{\partial e} \tag{4.11}$$

Lo que permite que el algoritmo de estimación de parámetros se elija en términos de $\hat{\theta}_P$ y da libertad en el diseño. Así, los parámetros se actualizan de acuerdo al algoritmo desacoplado de estimación de parámetros

$$\dot{\hat{\theta}}_P = -\gamma \phi e \tag{4.12}$$

$$\dot{\hat{\theta}}_I = -\lambda \gamma \phi e, \quad \hat{\theta}_I(0) = \hat{\theta}_0 \tag{4.13}$$

Donde

$$\phi = \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \end{bmatrix} \tag{4.14}$$

$\hat{\theta}_0$ es un estimado *a priori* de θ y γ es la ganancia de actualización.

4.4. Análisis de Estabilidad y Convergencia

Como se presenta en [37], la dinámica del error paramétrico es

$$\dot{\tilde{\theta}} = -\gamma \begin{bmatrix} \phi_1 \phi_1^T \tilde{\theta}_1 + \theta_{12} \phi_1 \tilde{f} \\ \phi_2 \phi_1^T \tilde{\theta}_1 + \theta_{12} \phi_2 \tilde{f} \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

Se considera la siguiente ecuación como candidata de función de Lyapunov

$$V = \frac{1}{2\gamma} e^2 + \frac{1}{2\gamma} \tilde{\theta}_1^T \tilde{\theta}_1 + \frac{1}{2\gamma} \tilde{\theta}_2^2 \quad (4.16)$$

Tomando su derivada con respecto al tiempo

$$\dot{V} = \frac{1}{\gamma} e \dot{e} + \frac{1}{\gamma} \tilde{\theta}_1^T \dot{\tilde{\theta}}_1 + \frac{1}{\gamma} \tilde{\theta}_2 \dot{\tilde{\theta}}_2 \quad (4.17)$$

y evaluando la dinámica del error (4.7) y (4.15)

$$\dot{V} = -\frac{\lambda}{\gamma} e^2 + \frac{1}{\lambda} \left(e \phi_1^T \tilde{\theta}_1 + \theta_{12} e \tilde{f} \right) - (\phi_1^T \tilde{\theta}_1)^2 - \theta_{12} \phi_1^T \tilde{\theta}_1 \tilde{f} - \phi_2 \tilde{\theta}_2 \phi_1^T \tilde{\theta}_1 - \theta_{12} \phi_2 \tilde{\theta}_2 \tilde{f} \quad (4.18)$$

Dado que la siguiente condición se satisface $f(x) = \tan^{-1}(x)$

$$|e \tilde{f}| = |e| |\tilde{f}| \leq l_f |e \phi_2 \tilde{\theta}_2| \quad (4.19)$$

con l_f como la constante de Lipschitz de la función f y $\delta > 0$ es tal para $|\phi_2 \tilde{\theta}_2| < \epsilon_\delta$, siendo ϵ_δ una constante positiva.

$$\phi_2 \tilde{\theta}_2 \tilde{f} \geq \delta (\phi_2 \tilde{\theta}_2)^2 \quad (4.20)$$

Al aprovechar dichas propiedades y completar cuadrados, la derivada resulta en

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &\leq -\left(\frac{\lambda}{\gamma} - \epsilon_1 - \epsilon_2\right) e^2 - \epsilon_1 \left(e - \frac{1}{2\epsilon_1\gamma} \phi_1^T \tilde{\theta}_1\right)^2 - \left(1 - \frac{1}{4\epsilon_1\gamma^2}\right) (\phi_1 \tilde{\theta}_1)^2 \\
 &\quad - \epsilon_2 \left(e - \frac{\theta_{12} l_f}{2\epsilon_2\gamma} \phi_2 \tilde{\theta}_2\right)^2 - \left(\theta_{12}\delta - \frac{(\theta_{12} l_f)^2}{4\epsilon_2\gamma^2}\right) (\phi_2 \tilde{\theta}_2)^2 - \phi_1^T \tilde{\theta}_1 \phi_2 \tilde{\theta}_2 \\
 &\leq -\left(\frac{\lambda}{\gamma} - \epsilon_1 - \epsilon_2\right) e^2 - \left(1 - \epsilon_3 - \frac{1}{4\epsilon_1\gamma^2}\right) (\phi_1^T \tilde{\theta}_1)^2 - \left(k\delta - \frac{(kl_f)^2}{4\epsilon_2\gamma^2} - \frac{1}{4\epsilon_3}\right) (\phi_2 \tilde{\theta}_2)^2
 \end{aligned}$$

donde $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$ son números positivos y si las siguientes condiciones se satisfacen

$$\frac{\lambda}{\gamma} > \epsilon_1 + \epsilon_2 \tag{4.21}$$

$$1 - \frac{1}{4\epsilon_1\gamma^2} > \epsilon_3 \tag{4.22}$$

$$k\delta > \frac{(kl_f)^2}{4\epsilon_2\gamma^2} + \frac{1}{4\epsilon_3} \tag{4.23}$$

entonces $\dot{V} \leq 0$ para $|\phi_2 \tilde{\theta}_2| < \epsilon_\delta$.

Por lo tanto, se puede decir por el teorema de estabilidad de Lyapunov que el error de estimación e y el error paramétrico $\tilde{\theta}$ son acotados. Por otro lado, al integrar ambos lados de (4.21), se puede concluir que e es integrable cuadrada, y ya que e y \dot{e} son acotadas, $e(t) \rightarrow 0$ asintóticamente al aplicar el Lema de Barbalat [38].

Bajo la condición de excitación persistente en ϕ , *i.e.* para algún $\epsilon > 0$

$$\int_t^{t+\tau} \phi \phi^T dt > \epsilon I \tag{4.24}$$

la derivada respecto al tiempo de (4.21) es negativa definida para $|\phi_2 \tilde{\theta}_2| > \epsilon_\delta$, de donde el error de estimación y paramétrico $\tilde{\theta}_1$ tienden a cero exponencialmente mientras que el error paramétrico $\tilde{\theta}_2$ permanece en una bola cerca del origen [34].

Cabe destacar que las condiciones dadas en (4.21)-(4.23) deben satisfacerse apropiadamente al elegir los parámetros de diseño así como la condición de excitación persistente (4.24) la cual se cumple en situaciones normales de la estimulación cerebral profunda. Por lo que, podemos decir que el modelo de la Fig. 3.2 se puede estimar en línea durante el tratamiento de un paciente en particular.

4.5. Resultados de Simulación

La simulación del modelo de masa neuronal simple en la Fig. 3.2 se llevo a cabo con los parámetros que se presentaron en el modelo capítulo anterior. Los parámetros y las condiciones iniciales para el identificador son $\hat{\theta}_I = 0$ y $\lambda = 5$, $\gamma = 165$, $\hat{\theta}_P$ toma valores de ϕ , γ y el error de estimación. La Fig. 4.2 el error de estimación e . En la Fig. 4.3 se muestra la estimación de parámetros \hat{b} , \hat{k} y $\frac{1}{h}$.

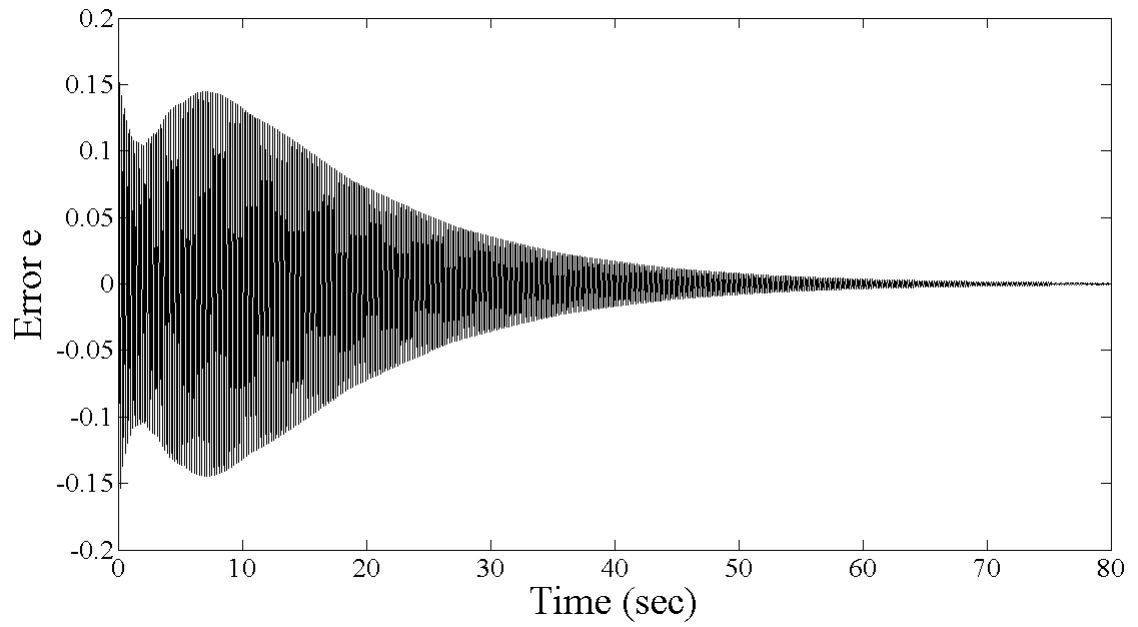


Figura 4.2: Error de estimación (e)

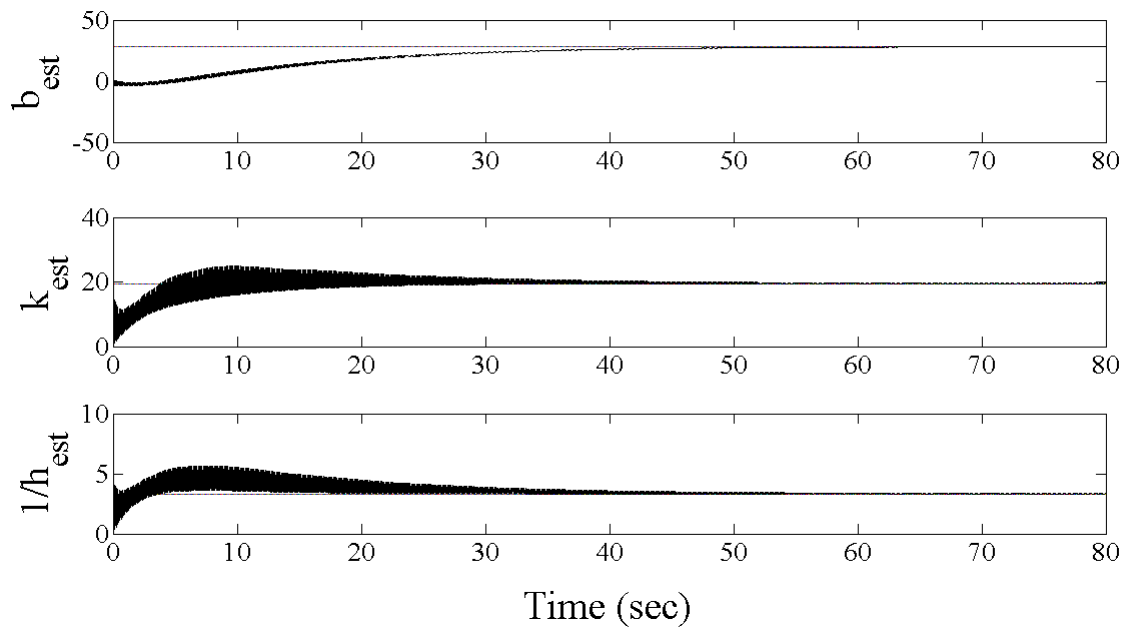


Figura 4.3: Estimación de parámetros: las líneas punteadas muestran el valor real

Capítulo 5

Conclusiones y Trabajo a Futuro

A lo largo del documento se han expuesto ideas en relación a la enfermedad de Parkinson y sus tratamientos, una breve descripción del sistema nervioso, sus tejidos y las señales con las que se comunica. Se exponen generalidades del modelado de sistemas no lineales, representaciones a diferentes niveles de la dinámica cerebral, así como algunas formas de identificación de parámetros no lineales enfocado a sistemas Hammerstein.

También se presenta un esquema de identificación que lidia con parámetros lineales y no lineales. A través de un análisis basado en Lyapunov, se establece que el error paramétrico para los vectores lineales tiende a cero bajo condiciones de excitación persistentes, mientras que los parámetros no lineales permanecen acotados bajo una constante pequeña que depende de la función no lineal que contiene el parámetro.

Se espera que a través de una correcta identificación de parámetros, se implemente una señal a través de la estimulación cerebral profunda en términos de lo que requiera el paciente al medir sólo el potencial local.

Como trabajo futuro, se puede extender a un control adaptable una vez que se tienen

los parámetros, de manera similar a como se presenta en [8]. Por otro lado, se puede ampliar el esquema de identificación a sistemas Hammerstein de mayor orden y con no linealidades de mayor generalidad.

Existe la propuesta de que una forma de comunicación en el cerebro es a través de la sincronización, al estar presente la enfermedad de Parkinson las neuronas pierden la capacidad de comunicarse por lo que no encuentran la manera de estar en sintonía. Buscar la sincronización entre las neuronas puede ser una vía para entender lo que ocurre en el cerebro y a la larga aplicar métodos como en [18] para eliminar el ruido entre la comunicación neuronal.

En cuanto al modelo, el sistema muestra información limitada a comparación a la del sistema real, como muchos de los modelos a este nivel. A pesar de que es funcional trabajar por secciones, tener un modelo que simule totalmente la información con la que trata el cerebro se traduciría en un total entendimiento del sistema, una mejoría en el tratamiento y una mayor gama de posibilidades para simular.

La atribución de la teoría de control a diversas disciplinas destaca el carácter interdisciplinario de la misma. El estudio del mal de Parkinson, desde diversas perspectivas, ha permitido el avance de su tratamiento, como se ha mostrado a lo largo del trabajo. Sin embargo, es necesario mencionar que hace falta mucha información para conocer por completo la enfermedad. Es interesante observar de qué manera la teoría del control ha incursionado en otras disciplinas distintas a la ingeniería. En el ámbito médico, las herramientas desarrolladas tienen una repercusión positiva en el marco de la sociedad.

Los modelos presentados a lo largo del escrito son realizados con base a la experimentación, hasta la fecha no se sabe con certeza el completo funcionamiento del cerebro

ni el cuerpo humano en su totalidad. Sin embargo tener información aproximada ayuda a obtener resultados y avanzar en el entendimiento. Es importante tener en cuenta que, al tener un acercamiento a sistemas biológicos, cada planta es distinta por lo que existen parámetros que quedarán libres como, por ejemplo, el caso de los síntomas que presenta cada paciente que de alguna manera seguirán siendo subjetivos y es difícil incluirlos en el modelo.

Otro camino explorable es la exactitud del modelo. Ya que nuestro entendimiento del funcionamiento del cerebro sigue creciendo, se han encontrado distintas maneras de censar e interpretar las señales que emite el cerebro. Esto permite la apertura de nuevos caminos para el modelado y a su vez la implementación del control.

Herramientas como la simulación permite tener una aproximación de la respuesta general del sistema, pero no hay que perder de vista el sentido físico. Los modelos presentados para las masas neuronales muestran la posibilidad de controlar los efectos del mal de Parkinson, al menos en una parte específica del cerebro, hecho que se conoce experimentalmente; pero que a través de los trabajos se le da una justificación teórica. Teniendo esta información, el siguiente paso es mejorar los procedimientos actuales.

En conclusión, la característica interdisciplinaria de la teoría de control invita a seguir con su investigación en diversas áreas. Es importante no perder el vínculo del trabajo teórico con el experimental ya que son un complemento y permiten tener una mejor imagen del problema. Y a la larga, incrementa la información que podemos obtener de un modelo funcional.

Bibliografía

- [1] Sistema Nacional de Información en Salud, Estadísticas por tema [online], México: *Dirección General de Información en Salud*, 2010. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/estadisticasportema.html>

- [2] Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson [online], México: 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVLEyR_Parkinson.pdf

- [3] Parkinson's Disease Foundation, Statistics on Parkinson's [online], 2012. Disponible en: <http://www.pdf.org/en/parkinson-%20statistics>

- [4] Neuro Texas Institute, Deep Brain Stimulation [online], 2012. Disponible en: <http://www.neurotexasinstitute.com/our-procedures/deep-brain-stimulation.aspx>

- [5] Michael J. Fox Foundation, Promising New Science [online], 2012. Disponible en: <https://www.michaeljfox.org/understanding-parkinsons/living-with-pd.html>

- [6] Zhang, D.; Poignet, P.; Widjaja, F.; Ang, W. T., Neural oscillator based control for pathological tremor suppression via functional electrical stimulation, *Control Engineering Practice*, vol. 19, pp. 74-88, 2011.

- [7] Hacisalihzade, S.S.; Mansour, M.; Albani, C.; Optimization of symptomatic therapy in Parkinson's disease, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, Published by IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 36, no. 3, pp. 363-372, March 1989.
- [8] Santaniello, S.; Fiengo, G.; Glielmo, L.; Grill, W.M. Closed-Loop Control of Deep Brain Stimulation: A Simulation Study, *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 19, no. 1, pp. 15-24, Feb. 2011.
- [9] de Paor, A. M.; Lowery, M. M., Can control theory throw light on Parkinson's disease and its treatment with deep brain stimulation?, *Signals and Systems Conference (ISSC 2009), IET Irish*, pp. 1-6, 10-11 June 2009.
- [10] de Paor, A. M.; Lowery, M. M., Analysis of the Mechanism of Action of Deep Brain Stimulation Using the Concepts of Dither Injection and the Equivalent Nonlinearity, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 11, pp. 2717-2720, 2009.
- [11] Tortora, G. J.; Derrickson, B., *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Medica Panamericana, México: 2006.
- [12] Seo, K.; Chung, S.; Slotine, J. J., CPG-based control of a turtle-like underwater vehicle, *Auton Robot*, vol. 28, pp. 247-269, 2010.
- [13] Bandyopadhyay, P. R.; Singh, S. N.; Thivierge, D. P.; Annaswamy, A. M.; Leinhos, H. A.; Fredette, A. R.; Beal, D. N., Synchronization of Animal-Inspired Multiple High-Lift in an Underwater Vehicle Using Olfivo-Cerebellar Dynamics, *Journal of Oceanic Engineering, IEEE*, vol. 33, No. 4 pp. 563-578, 2008.

- [14] Sontag, E. D., Some new directions in control theory inspired by systems biology, *System Biology, IEEE*, vol. 1, pp. 9-18, 2004.
- [15] Agarwal, M.; Bhadauria, A. S., Mathematical Modeling and Analysis of Tumor Therapy with Oncolytic Virus, *Scientific Research*, vol. 2, pp. 131-140, 2011.
- [16] Anastassiou, C. A.; Montgomery, S. M.; Barahona, M.; Buzsáki, G.; Koch, C., The Effect of Spatially Inhomogeneous Extracellular Electric Fields on Neurons, *The Journal of Neuroscience*, vol. 30, pp. 1925-1936, 2010.
- [17] Chang, H.; Astolfi, A., Control of HIV Infection Dynamics, *System Magazine, IEEE Control*, pp. 28-39, April, 2008.
- [18] Tabareau, N.; Slotine, J. J.; Pharm, Q. C., How Synchronization Protects from Noise, *PLoS Computational Biology*, vol. 6, pp. 1-9, 2010.
- [19] Deco, G., Jirsa, V. K., Robinson, P. A., Breakspear, M. and Friston, K., The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields, *Plos Computational Biology*, vol. 4, pp. 1-35, 2008.
- [20] Bai, E., A blind approach to the Hammerstein-Wiener model identification, *Automatica*, vol. 38, pp. 967-979, 2002.
- [21] Gomez, J., Baeyens, E., Subspace Identification of Multivariable Hammerstein and Wiener Models, *European Journal of Control*, vol. 11, pp. 1-10, 2005.
- [22] Westwick, D. T.; Kearney, R. E., Separable Least Squares Identification of Nonlinear Hammerstein Models: Application to Stretch Reflex Dynamics, *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 29, pp. 707-718, 2001.

- [23] Cai, Z., Bai, E., Making Parametric Hammerstein system identification a linear problem, *Automatica*, 2011.
- [24] Rejeb, S.; Hmida, F.; Chaari, A.; Gossa, M., Design and Parameter Identification of a General Hammerstein Model, *8th International Multi-Conference on Systems, Signals and Devices*, 2011.
- [25] Elleuch, K.; Chaari, A., Modeling and Identification of Hammerstein System by Using Triangular Basis Functions, *World Academy of Science, Engineering and Technology*, vol. 75, pp. 1333-1337, 2011.
- [26] Giri, F.; Rochdi, Y.; Brouri, A.; Chaoui, F., Parameter Identification of Hammerstein systems containing backlash operators with arbitrary-shape parametric borders, *Automatica*, 2011.
- [27] Bai, E.; Li, D., Convergence of the Iterative Hammerstein System Identification Algorithm, *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 49, No. 11, pp. 1929-1940, 2004.
- [28] Pesaran, B.; Pezaris, J.; Sahani, M.; Mitra, P.; Andersen, R., Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex, *Nature*, vol. 5, No. 8, pp.805-811, 2002.
- [29] Izhikevich, E. M., Simple Model of Spiking Neurons, *Neuronal Network, IEEE Transaction on*, vol. 14, No. 6, pp.1569-1572, 2003.
- [30] Santianello, S.; Fiengo, G.; Glielmo, L.; Grill, W. M., Basal Ganglia Modeling in Healthy and Parkinson's Disease State. I. Isolated Neurons Activity, *Proceeding of the 2007 American Control Conference*. pp.4089-4094, 2007.

- [31] Santianello, S.; Fiengo, G.; Glielmo, L.; Grill, W. M., Basal Ganglia Modeling in Healthy and Parkinson's Disease State. II. Network-based Multi-Units Simulation, *Proceeding of the 2007 American Control Conference*. pp.4095-4100, 2007.
- [32] Kang, G.; Lowery, M., Conductance-Based Model of the Basal Ganglia in Parkinson's Disease, *University College Dublin*, 2009.
- [33] Kearney, R. Westwick, D., Nonlinear Identification Methods for Modeling Biomedical Systems, *2nd International Biomedical Engineering Days, IEEE*. pp.1-9, 1997.
- [34] I. Yu. Tyukin and D. V. Prokhorov and C. van Leeuwen, Adaptation and Parameter Estimation in Systems With Unstable Target Dynamics and Nonlinear Parametrization, *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 52 pp. 1543-1559, 2007.
- [35] A. Astolfi and R. Ortega, Immersion and Invariance: A New Tool for Stabilization and Adaptive Control of Nonlinear Systems, *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 48 pp. 590-606, 2003.
- [36] Cao, C. and Annaswamy, A.M. and Kojic, A., Parameter convergence in nonlinearly parameterized systems, *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 43, pp. 379-412, 2003.
- [37] M. A. González, Y. Tang, Identificación de Parámetros No Lineales en Una Clase de Sistemas, *Memoria del Congreso Anual de la AMCA* , Saltillo, 2011.
- [38] H. K. Khalil, *Nonlinear Systems*, Prentice Hall, 2002